

Ю.Т. ЦУКАНОВ, А.И. НИКОЛАЙЧУК

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕГРЕСС ТРОМБА ПОДКОЖНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»,
Российская Федерация

Цель. Оценить факторы, влияющие на регресс тромба, при применении антикоагулянтов у пациентов с варикотромбофлебитом.

Материал и методы. Обследованы 65 пациентов, получавших антикоагулянты в составе комплексной терапии, спустя 1-14 суток, в среднем через 5,05 суток от возникновения тромбоза. Оценка изменений тромба, венозной стенки и паравазальной клетчатки проводилась при дуплексном сканировании.

Результаты. У всех пациентов уменьшалась масса и плотность тромба, смещение его границы дистальнее, уменьшение воспаленной венозной стенки и паравазальной клетчатки. Регресс начинался через 1-10 (в среднем 5,37) суток. В зависимости от темпа регресса наблюдения разделены на две подгруппы: 1) относительно быстрый – в течение недели (16 человек) и 2) относительно медленный – в течение месяца (49 человек). Установлено: лечение антикоагулянтами, начавшееся до 3 суток, низкая эхоплотность проксимальной части тромба, ячеистый его характер, невыраженность паравазального воспаления на протяжении тромба и в его проксимальной части делают вероятность быстрого начала регресса тромба существенной ($p=0,000001$).

Заключение. Регресс тромбоза подкожных вен в процессе лечения, включающего антикоагулянты, в ближайшие сроки происходит по пути лизиса тромба с минимальным повреждением венозной стенки за счет уменьшения его массы и плотности, увеличения его ячеистой структуры. Быстрый регресс проксимальной части тромба подкожных вен возникает при лечении, начавшемся до 3 суток с момента образования тромба, низкой его эхоплотности, толщине воспаленной паравазальной клетчатки в проксимальной части тромба не более 5 мм и на протяжении тромба не более 7 мм. При перевязке БПВ, выполненной для профилактики ТЭЛА, лизис тромба замедляется.

Ключевые слова: тромбоз подкожных вен, антикоагулянты, регресс тромбоза, лизис тромба.

Objectives. To assess the factors affecting the thrombus regression using anticoagulants in patients with subcutaneous venous thrombosis.

Methods. 65 patients receiving anticoagulants in the adjuvant therapy within 1-14 days, (on the average 5,05 days) after thrombosis development have been examined. An evaluation of thrombus changes, venous wall and paravasal cellulose was performed by duplex ultrasonography.

Results. Mass and density of thrombus, distal displacement of its borders, reduction of inflamed venous wall and paravasal cellular tissue have been reduced in all patients. Regression began in 1-10 days (on the average 5,37 day). Depending on the rate of regression, the observations are divided into two subgroups: 1) relatively quick - within a week (16), and 2) relatively slow – within a month (49 people). It has been found out that treatment with anticoagulants started up to 3 days, low echodensity of the proximal part of thrombus, cellular character, unexpression of paravasal inflammation throughout the thrombus and its proximal part make the significant probability of rapid thrombus regression ($p=0,000001$).

Conclusion. Thrombosis regression of the subcutaneous veins in the treatment process, including anticoagulants, in the nearest terms passes the way of thrombolysis with a minimal damage of the venous wall by reducing its mass and density, increasing its cellular structure. Rapid regression of the proximal part of the subcutaneous vein thrombus occurs in treatment beginning up to 3 days from the moment of a blood clot formation, its low echodensity, thickness of the inflamed paravasal tissue in the proximal part of the blood clot not more than 5 mm and for thrombus not more than 7 mm. In case of ligation of large subcutaneous veins to prevent the pulmonary embolism a clot lysis slows down.

Keywords: subcutaneous vein thrombosis, anticoagulants, regression of thrombosis, thrombolysis

Novosti Khirurgii. 2015 Jan-Feb; Vol 23 (1): 57-62

Evaluation of Factors Affecting Thrombus Regression of Subcutaneous Veins of the Lower Limbs in Anticoagulation Therapy
Y.T. Tsukanov, A.I. Nikolaychuk

Введение

Острый варикотромбофлебит подкожных вен является классическим осложнением варикозной болезни нижних конечностей и наблюдается чаще, чем тромбоз глубоких вен [1]. В качестве факторов, способствующих разви-

тию варикотромбофлебита, помимо варикозной болезни, признаны: длительная иммобилизация, в том числе в послеоперационном и послеродовом периодах, травма, тромбозы вен в анамнезе, беременность и послеродовый период, аутоиммунные заболевания, прием оральных контрацептивов и заместительная

гормональная терапия, злокачественные новообразования [2, 3]. Накапливаются данные о тромбофилиях, в том числе обусловленных генными полиморфизмами, как факторе, повышающем риск варикотромбофлебита [4].

В последние годы тактика лечения острого варикотромбофлебита претерпела очередную корректировку в сторону ограничения показаний к срочному оперативному лечению, обусловленную включением в терапевтический комплекс антикоагулянтов [5, 6]. Эффективность применения антикоагулянтов для блокирования его распространения на глубокие вены и ТЭЛА подтверждена многочисленными исследованиями [7]. При этом признано, что остановить прогресс тромботического процесса, как расбалансировки системы крови, невозможно без воздействия на гемостаз пациента [8].

Можно предположить, и это согласуется с клиническими наблюдениями, что обратное развитие тромба после прекращения тромбообразования при использовании антикоагулянтов, у разных пациентов протекает неодинаково. Однако в литературе отсутствуют данные о факторах, влияющих на динамику регресса тромбоза при применении антикоагулянтов при его подкожной локализации. Поскольку знание таковых позволило бы повысить эффективность антикоагулянтной терапии подобное исследование может считаться актуальным.

Цель. Оценить факторы, влияющие на регресс тромба, при применении антикоагулянтов у пациентов с варикотромбофлебитом.

Материал и методы

В исследование включено 65 пациентов, получавших комплексную терапию с применением антикоагулянтов спустя 1-14 суток, в среднем через 5,05 (95% ДИ: 4,32-5,77) суток, от момента возникновения варикотромбофлебита подкожных вен нижних конечностей.

Критерии включения: варикотромбофлебит подкожных вен нижних конечностей на фоне длительно протекающей варикозной болезни; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие открытых трофических язв, рожистого воспаления, декомпенсированных заболеваний сердца, легких, печени, почек, вынужденная иммобилизация, острые гнойно-воспалительные заболевания.

Мужчин было 17 (26,2%), женщин — 48 (73,8%) в возрасте от 28 до 80 лет, средний возраст — 54,47 (95% ДИ: 51,03-57,91) лет. Ва-

рикотромбофлебит на левой нижней конечности наблюдался у 34 (52,3%), на правой — у 31 (47,7%) пациента.

Продолжительность клинической манифестации варикоза подкожных вен у обследованных пациентов составила от 2 до 50 лет, в среднем 22,6 (95% ДИ: 22,64-29,13) лет.

В ряде случаев выявлены обстоятельства, с которыми можно было бы связать возникновение тромбоза, однако в 45 (69,2%) случаев выявить такие триггерные факторы не удалось. Факторы, непосредственно предшествовавшие развитию варикотромбофлебита у обследованных пациентов, с которыми можно было бы связать его возникновение, представлены в таблице 1.

Клинический раздел обследования включал традиционное выяснение и детализацию жалоб с определением их интенсивности, осмотр пораженной конечности с маркировкой на коже (с целью дальнейшей регистрации динамики тромботического процесса и паравазального целлюлита) клинически установленного уровня тромбоза и границ паравазального инфильтрата, сопровождающего тромботический процесс.

Основным методом данного исследования явилось повторяемое ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) вен нижних конечностей, проводившееся на аппарате SonoScapeS6 в вертикальном и горизонтальном положении пациента по стандартной методике [9]. Ультразвуковое изображение тромбов детализировалось по следующим параметрам:

- 1) локализация и распространенность;
- 2) наличие и протяженность свободной нефиксированной части;
- 3) наличие колебательных движений свободной части, как правило, сопровождающих дыхание, — флотация свободной части;
- 4) степень плотности и структура проксимальной части тромба;
- 5) конфигурация проксимального контура тромба;

Таблица 1

Факторы, непосредственно спровоцировавшие развитие острого варикотромбофлебита (n=65)

Провоцирующий фактор	Число пациентов
Травма конечности	7 (10,8%)
Физическая нагрузка, связанная с постоянными ортостатическими напряжениями	9 (13,8%)
Острые вирусные инфекции	3 (4,7%)
Переохлаждение	1 (1,5%)
Без видимой причины	45 (69,2%)
Всего	65 (100%)

Частота отдельных клинических симптомов острого варикотромбофлебита подкожных вен нижних конечностей (n=65)

Клинические симптомы	Количество пациентов	
	Абс.	%
Воспалительный инфильтрат по ходу вен	65	100
Боль разной интенсивности	65	100
Локальная гипертермия	58	89,2
Ограничение движения конечности	47	72,3
Отек конечности	40	61,5
Субфебрильная лихорадка	9	13,8

б) определение проксимального уровня локализации воспаленной стенки пораженной вены, воспаленной паравазальной клетчатки и измерение их толщины на протяжении тромбоза.

У 14 (21,5%) пациентов при проведении первичного ДС выявлен эмболоопасный характер тромбоза при локализации проксимальной части тромба на бедре с наличием свободной и флотирующей его части. Данные пациенты были экстренно прооперированы в объеме ургентной кроссэктомии [10]. Показаниями к его проведению были: восходящий характер тромба, располагающегося на бедре со свободным и флотирующим сегментом более 4,0 см.

Всем не оперированным пациентам (n=51) экстренно, а оперированным (n=14) – на следующий день, начинался курс лечения, который включал в себя антикоагулянты прямого действия (фраксипарин, клексан, вессел-дуэ) в стандартных лечебных дозировках, а также местное противовоспалительное лечение, компрессионный трикотаж (2 степень компрессии), лечебную гимнастику и дозированную ходьбу с первых суток лечения. В подгруппе экстренно оперированных пациентов (n=14) комплекс ЛФК начинали с первого дня. Срок наблюдения за пациентами составил 2 месяца.

Среднее арифметическое переменных определялось с учетом 95% доверительного интервала. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов варикотромбофлебит сопровождался асептическим паравазальным воспалением, проявляющимся остро возникшими классическими признаками местного воспаления кожи и клетчатки различной степени выраженности и протяженности (таблица 2). У 9 (13,8%) пациентов имелась субфебрильная лихорадка.

В подгруппе пациентов (n=51, 78,5%), которая велась консервативно, проксимальная часть тромба, по данным ДС, в 24 (47,1%) случаях локализовалась на бедре. Из них у 4 (7,8%) имелась нефиксированная свободная часть. Ее длина составила от 1,5 до 2,3 см, в среднем – 1,8 (95% ДИ: 1,11-2,33) см. При этом свободные колебательные движения тромба, как правило, сопровождающие дыхательные движения (флотация) выявлены только у 1 (1,9%) пациента, при длине свободной проксимальной части тромба 2,3 см.

На голени, по данным ДС, проксимальная часть тромба локализовалась у 27 (52,9%) пациентов. Свободная часть тромба на голени обнаружена у 5 (9,8%) пациентов и составляла 1,0-4,0 см, в среднем – 1,84 (95% ДИ: 0,25-3,42) см. Дыхательные колебательные движения проксимальной части тромба выявлены только у 1 (1,9%) пациента, при длине его свободной части 4,0 см.

В подгруппе оперированных пациентов (n=14, 21,5%) проксимальная часть тромба, по данным ДС, располагалась на бедре в 100% случаев. Свободная часть была длиной 2-15 см, в среднем – 7,0 (95% ДИ: 4,02-9,98) см и выявлена у 10 (15,4%) пациентов. Флотация свободной проксимальной части при дыхании зарегистрирована у большинства пациентов (n=9, 13,8%), что и стало поводом для ургентной профилактики ТЭЛА. Длина свободной части у них составляла 4-15,0 см, в среднем – 7,5 (95% ДИ: 4,48-10,63) см.

Всего поражение собственно БПВ было у 36 (55,4%) человек, ветвей БПВ – у 20 (30,8%) человек. У 5 (7,7%) пациентов наблюдался тромбоз ствола БПВ с притоками. Тромбоз МПВ выявлен только у 1 (1,5%) пациента. Тромбоз МПВ с притоком выявлен у 1 (1,5%) пациента. Одновременное поражение стволов БПВ и МПВ наблюдалось еще у 2 (3,1%) пациентов.

У всех пациентов в процессе консервативного лечения, включающего антикоагулянты, по данным клинико-ультразвукового обследования, была зафиксирована положительная

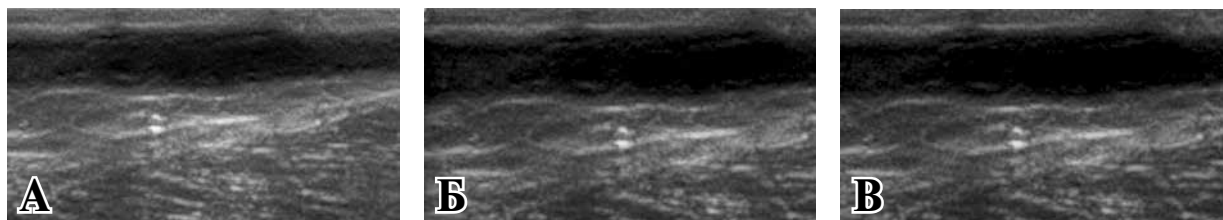


Рис. 1. Ультразвуковые сканограммы БПВ в/3 голени.

Лизис проксимальной части тромба низкой эхоплотности. А – исходно; Б – через 1 сутки; В – через 3 суток.

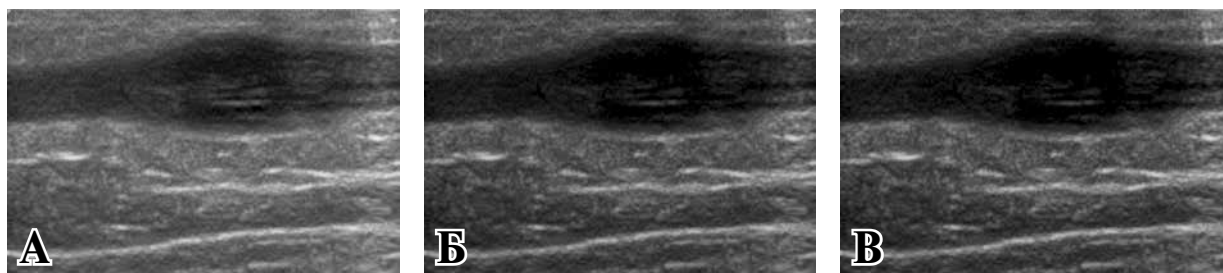


Рис. 2. Ультразвуковые сканограммы БПВ н/3 бедра.

Лизис проксимальной части тромба высокой эхоплотности. А – исходно; Б – через 10 суток; В – через 15 суток.

динамика, заключающаяся в уменьшении массы и плотности тромба, смещении его проксимальной границы дистальнее, уменьшении толщины воспаленной венозной стенки и паравазальной клетчатки (рис. 1). Начало регресса тромба фиксировалось при достижении видимого при повторных ДС уменьшения массы его проксимальной части или его плотности, или того и другого. Это считалось объективным свидетельством положительной динамики при проводимой консервативной терапии, включающей антикоагулянты.

Начало регресса после начала лечения от начала тромбоза было зафиксировано от 1-10 суток, в среднем 5,37 (95% ДИ: 4,89-5,84) суток.

Однако скорость регресса тромботических

масс у отдельных пациентов была неодинакова.

Все пациенты в зависимости от темпа обратного развития тромба были разделены на две подгруппы: 1) относительно быстрый (рис. 1) – в течение недели (16 пациентов) и 2) относительно медленный (рис. 2) – в течение месяца (49 пациентов).

С целью выявления значимости отдельных факторов в динамике обратного развития тромбов проведено сравнительное исследование клинических и ультразвуковых данных в выделенных подгруппах с относительно быстрой и медленной динамикой (таблица 3). При этом изучена прогностическая ценность таких факторов, как: срок начала антикоагулянтного лечения от возникновения тромбоза («возраст»

Таблица 3

Сравнительная частота клинических и ультразвуковых факторов в подгруппах с относительно быстрой и медленной динамикой лизиса тромбов БПВ в ответ на консервативное лечение (n=65)

Клинические и ультразвуковые данные	Подгруппа 1 (положительная динамика в течение недели) n=16	Подгруппа 2 (положительная динамика в течение месяца) n=49	Точный критерий Фишера (двусторонний)
Давность варикозной болезни более 20 лет	8 (50 %)	36 (73,5%)	p=0,1229
Начало лечения до 3 суток от начала тромбоза	15 (93,7%)	4 (8,2%)	p=0,000001
Малоподвижный образ жизни	11 (68,7%)	42 (85,7%)	p=0,1500
Индекс массы тела более 30,0	2 (12,5%)	8 (16,3%)	p=1,0000
Низкая эхоплотность проксимальной части тромба	14 (87,5%)	8 (16,3%)	p=0,000001
Ячеистый характер тромба	16 (100%)	10 (20,4%)	p=0,000001
Наличие свободной проксимальной части тромба	8 (50%)	12 (24,5%)	p=0,0680
Толщина паравазальной клетчатки в проксимальной части тромба, менее 5 мм.	14 (87,5%)	2 (4,1%)	p=0,000001
Максимальная толщина паравазальной клетчатки на протяжении тромба, менее 6 мм	14 (87,5%)	3 (6,1%)	p=0,000001

тромбоза), малоподвижный образ жизни, индекс массы тела, давность варикозной болезни у пациентов, низкая эхоплотность проксимальной части тромба, структура тромба, наличие свободной проксимальной части тромба, толщина паравазальной клетчатки в его проксимальной части и на протяжении тромба.

Установлено, что давность варикозной болезни, малоподвижный образ жизни, индекс массы тела, наличие свободной проксимальной части тромба являются статистически малозначимыми и, возможно, несущественно влияют на процессы обратного развития тромба. Вместе с тем, лечение антикоагулянтами, начавшееся до 3 суток, также как низкая эхоплотность проксимальной части тромба, ячеистый характер тромба, определяемые при ДС исходно, делают вероятность быстрого начала регресса тромба существенной. Также имеет положительное прогностическое значение невыраженность паравазального воспаления на протяжении тромба и в его проксимальной части.

Обсуждение

В отношении тромбов любых локализаций основное внимание исследователей сосредоточено на исследовании факторов, способствующих их возникновению. В прикладном плане это имеет важное профилактическое значение. Однако не меньший интерес представляет выяснение факторов, способствующих регрессу тромбов на фоне проводимого лечения. Такой подход в условиях широкого применения, прежде всего, антикоагулянтов, несомненно, имеет непосредственную лечебную направленность. Авторы работы такое исследование провели применительно к тромбозу подкожных вен.

Термины «организация», «реканализация» достаточно давно и традиционно используется в литературе. Под «организацией» понимается замещение тромботических масс соединительной тканью. В процессе рассасывания тромбов после его ретракции возникают щелевидные пространства, в последующем выстилаемые эндотелием — так называемая «канализация» тромба [11]. Последний термин, изначально введенный патологами при секционных исследованиях, в последующем стал широко использоваться в клинической практике. Чаше под «реканализацией» понимается восстановление венозного просвета без каких-либо уточнений относительно степени окклюзии и стеноза [12]. В последние годы этот термин применяют в заключениях ультразвукового исследования

вен в случаях, когда при максимальной компрессии датчиком во время дуплексного сканирования остаточный тромб занимает менее 40% просвета венозного ствола [13]. Вместе с тем существует морфологическое представление о реканализации, сформулированное еще в прошлом веке, как о возникновении каналов в организовавшемся, т.е. проросшем соединительной тканью тромбе [14]. При этом такой процесс происходит в достаточно позднем периоде после возникновения тромбоза, в сроки от нескольких месяцев до трех лет [14]. Отмечено, что выраженность склеротического ответа пропорциональна продолжительности контакта тромба со стенкой вены [11]. Вместе с тем по результатам проведенного исследования можно отметить, что зарегистрированное уменьшение объема тромботических масс и их разряжение в ближайшие сроки после начала антикоагулянтной терапии фактически означает рассасывание проксимальной части тромба. Иначе говоря, при повторном ДС на фоне лечения фактически зарегистрирован тромболитический процесс с минимальными повреждениями стенки. В свою очередь это значительно снижает риск эмболии и создает хорошую перспективу отсроченный флэбэктомий.

Обнаружено, что для быстрой динамики обратного развития тромба подкожных вен приоритетное значение имеют: лечение антикоагулянтами, начавшееся до 3 суток с момента образования тромба, низкая эхоплотность тромба, выявляемая изначально, толщина воспаленной паравазальной клетчатки в проксимальной части тромба не более 5 мм и на протяжении тромба не более 7 мм.

Представляет отдельный интерес, отмеченный в работе факт, что у пациентов, у которых выполнена операция перевязки большой подкожной вены по Троянову-Тренделенбургу регресс тромба зафиксирован гораздо позднее в сравнении даже с пациентами с замедленной динамикой. Это может объясняться нарушением тока крови по лигированному стволу БПВ и еще раз подчеркивает важность стимуляции кровотока по тромбированному венозному сосуду в процессе лечения.

Выводы

1. Регресс тромбоза подкожных вен в процессе консервативного лечения, включающего антикоагулянты, в ближайшие сроки может происходить по пути тромболитического с минимальным повреждением венозной стенки.
2. Ультразвуковые признаки тромболитического процесса: уменьшение массы тромба, увеличение

ячеистой структуры тромба (исходно при наличии); появление ячеистой структуры тромба; снижение эхоплотности тромба; разряжение плотности, в т.ч. по ячеистому типу.

3. Быстрый регресс проксимальной части тромба подкожных вен возникает при лечении, начавшемся до 3 суток с момента образования тромба, низкой эхоплотности тромба, толщине воспаленной паравазальной клетчатки в проксимальной части тромба не более 5 мм и на протяжении тромба не более 7 мм.

4. При перевязке БПВ, выполненной для профилактики ТЭЛА, лизис проксимальной части тромба замедляется.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review / I. M. Wichers [et al.] // *Haematologica*. — 2005 May. — Vol. 90, N 5. — P. 672–77.
2. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study / H. Decousus [et al.] // *Ann Int Med*. — 2010 Feb 16. — Vol. 152, N 4. — P. 218–24.
3. Barrellier M. T. Superficial venous thromboses of the legs / M. T. Barrellier // *Phlebologie*. — 1993 Oct-Dec. — Vol. 46, N 4. — P. 633–39.
4. Gillet J. L. Superficial thrombophlebitis in non varicose veins of the lower limbs. A prospective analysis in 42 patients / J. L. Gillet, F. A. Allaert, M. J Perrin // *Mal Vasc*. — 2004 Dec. — Vol. 29, N 5. — P. 263–72.
5. Di Nisio M. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg / M. Di Nisio, I. Wichers, S. Middeldorp // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2007 Apr 18. — N 2. CD004982. Review.
6. Сравнение эффективности хирургической и консервативной тактики при остром восходящем варикозе большой подкожной вены бедра / А. В. Шабунин [и др.] // *Флебология*. — 2013. — № 2. — С. 10–14.
7. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. International / E. Kalodiki [et al.] // *Angiology*. — 2012 Jun. — Vol. 31, N 3. — P. 203–16.
8. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs / H. Decousus [et al.] // *N Engl J Med*. — 2010 Sep 23. — Vol. 363, N 13. — P. 1222–32.
9. Zwiebel W. J. Introduction to vascular ultrasonography / W. J. Zwiebel J. S. P. — 5-th ed. — Hardcover, 2004. — 752 p.
10. Кириенко А. И. Острый тромбоз / А. И. Кириенко, А. А. Матюшенко, В. В. Андрияшкин. — М.: Литтерра, 2006. — 108 с.
11. Давыдовский И. В. Общая патология человека / И. В. Давыдовский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1969. — 612 с.
12. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension / A. Markel [et al.] // *Int Angiol*. — 2003 Dec. — Vol. 22, N 4. — P. 376–82.
13. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis / F. Piovella [et al.] // *Haematologica*. — 2002 May. — Vol. 87, N 5. — P. 515–22.
14. Клемент А. А. Хирургическое лечение заболеваний вен конечностей / А. А. Клемент, А. Н. Веденский. — Л.: Медицина, 1976. — 295 с.

Адрес для корреспонденции

644043, Российская Федерация,
г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ГБОУ ВПО «Омская государственная
медицинская академия»,
кафедра хирургических болезней и урологии ПДО,
тел. раб +7 3812 36-07-62,
e-mail: alex79nik@mail.ru,
Николайчук Александр Иванович

Сведения об авторах

Цуканов Ю.Т., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ПДО ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия».

Николайчук А.И., ассистент кафедры хирургических болезней и урологии ПДО ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия».

Поступила 6.10.2014 г.